

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

136

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

JACQUES SALLÉ

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 juin 1907 à Savigny-en-Sancerre (Cher)

**Contribution à l'étude
du Gaz carbonique
comme spasmolytique
dans les Crises vasculaires**

Président de Thèse: M. LOEPER, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

**Contribution à l'étude
du Gaz carbonique comme spasmolytique
dans les Crises vasculaires**

THÈSE

PAR

LE DOCTEUR EN MÉDECINE

JACQUES SAÏLE

LE DOCTEUR EN MÉDECINE

ANNEE 1930

NO 10 22 1930

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

JACQUES SALLÉ

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 juin 1907 à Savigny-en-Sancerre (Cher)

**Contribution à l'étude
du Gaz carbonique
comme spasmolytique
dans les Crises vasculaires**

Président de Thèse: M. LOEPER, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN

G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE
Physiologie.	LÉON BINET
Physique médicale.	STROHL
Chimie médicale.	DESGREZ
Bactériologie.	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale.	CHEVASSU
Anatomie pathologique.	ROUSSY
Histologie.	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU
Thérapeutique.	HARDIER
Hygiène et médecine préventive.	TANON
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNE-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE
	CUNéo
Clinique chirurgicale.	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN
Clinique urologique.	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.	MULON
	OLIVIER
	VERNE
	MOCQUOT

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU..... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 PIÉDELIEVRE... Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WHIMOTH..... Pathologie chirurgicale.
 J. BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE.	
AUBERTIN ..	
BRULÉ	
CHABROL ...	
CHIRAY	
DONZELOT ..	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR- VALLERY- RADOT	
SÉZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCQ	
CADENAT ...	
GATELLIER ..	
HEITZ-BOYER.	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ ..	
VELTER	

ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT ...	
LE LORIER ..	
LÉVY-SOLAL .	
METZGER ...	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY.	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEY-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE,

A MES TANTES MARIE ET THÉRÈSE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE, LE PROFESSEUR LOEPER,

Professeur de Clinique médicale à l'Hôpital St-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui après m'avoir fait bénéficier de son enseignement clinique au cours de mon externat, a bien voulu me suggérer le sujet de ce travail, mettre à ma disposition le laboratoire de la Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine, et me faire l'honneur de présider cette thèse.

A MON MAITRE :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMAIRE,

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,

en remerciement de son enseignement clinique et de la bienveillance avec laquelle il nous a facilité les recherches de laboratoire effectuées au cours de cette thèse.

A. MONSIEUR LE DOCTEUR A. MOUGEOT,

Médecin consultant à Royat

Ancien interne en médecine des Hôpitaux de Paris,

Ancien Assistant de Cardiologie des Hôpitaux de Paris,

Médaille d'or de l'Académie de Médecine,

à qui je dois de précieux
conseils sur le choix et la ré-
daction de mon travail, et qui
a bien voulu me faire bénéficier
de son acquis clinique, de son
érudition, de sa propre expé-
rimentation et de ses docu-
ments graphiques.

A MON CÔUSIN, LE DOCTEUR V. AUBERTOT,

Médecin consultant à Royat,

Médaille d'or de l'Académie de Médecine,

en remerciement des conseils
affectueux qu'il m'a prodigués
durant le cours de mes études
médicales et de son érudition
expérimentale et clinique dont
il a bien voulu me faire béné-
ficier au cours de ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET,

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE,

MONSIEUR LE DOCTEUR HALLÉ,

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUGÉ,

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIÉRY,

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIÉ.

CHAPITRE PREMIER

LA CRISE VASCULAIRE

Avec PAL (de Vienne) qui a écrit sur le sujet un livre important, on nomme « crise vasculaire » un épisode paroxystique de spasme dont la localisation anatomique semble bien artériolaire. Il en résulte de l'hypertension en amont, et, en aval, de la méiopragie qui se traduit par une parésie fonctionnelle.

On peut, sans cultiver le paradoxe, soutenir que toute hypertension artérielle représente un état permanent de spasme vasculaire, d'hypertonie artériolaire ; mais parce que permanent et stable, le trouble ne répond pas à la définition ci-dessus et nous n'avons pas à nous en préoccuper. Mais toute hypertension connaît des crises pendant lesquelles sa forme paroxystique représente un spasme vasculaire typique. Selon sa localisation et son intensité, la contracture artériolaire se traduit par des troubles subjectifs extrêmement divers.

Aux membres, cela va du fourmillement à la paralysie, en passant par la crampe douloureuse.

A la rétine cela va du nuage passager devant les yeux à l'amaurose transitoire.

L'appareil auditif est-il atteint ? Ce sont l'affaiblissement passager de l'ouïe ou le vertige.

Il convient maintenant de passer rapidement en revue les différents domaines de la pathologie vasculaire et d'y noter le spasme vasculaire lorsque nous le rencontrerons.

En neurologie, nous commencerons par citer une observation tout à fait typique de M. RISER (*Progrès Médical*, Mai 1935).

« Une artérite sténosante, latente de la sylvienne toute entière, détermina 27 heures avant un grand ramollissement, un syndrome de même apparence apparu brusquement, disparu en 1 h. 1/2, comprenant tous les signes de déficit du vaste territoire sylvien, dans l'ordre suivant : hémianopsie homonyme, aphasie sensorielle et anarthrie, coma et hémiplegie droite complets, puis quelques minutes après disparaissent dans l'ordre suivant : le coma, l'hémiplegie, l'hémianopsie, l'aphasie, l'hémianesthésie, la dysarthrie. La restitution *ad integrum* fut complète. »

C'est au professeur ROGER (de Marseille) et Paul SARRADOU (*Presse Médicale*), que revient le mérite d'avoir classé les spasmes vasculaires sylviens suivant leur symptomatologie.

Ils distinguent d'abord les formes sensibles et, parmi celles-ci, plusieurs types :

1° Le type hémiparesthésique, qui consiste le plus souvent en crises de paresthésie brachio-facio-linguale

à type ascendant, s'accompagnant souvent d'aphasie et pouvant même atteindre le membre inférieur homolatéral.

2° Le type hémianopsique, consistant soit en un scotome simple, soit en un scotome scintillant, mais il est difficile de localiser le spasme et de l'attribuer à l'étage cérébral ou à l'artère centrale de la rétine.

Ils étudient ensuite les formes motrices et, parmi celles-ci :

1° La forme héli-parétique à type de paralysie flasque, ne laissant aucune trace après sa disparition.

2° La forme épileptique. A ce sujet, faisons quelques remarques sur les crises comitiales et leur étiologie.

Au cours de trépanations, BARRÉ a pu observer des spasmes indiscutables :

« Je n'oublierai jamais le spectacle d'un cerveau largement découvert par une trépanation au cours d'une crise épileptique ; il devint, avec une extrême brusquerie, blanc comme plâtre, absolument vide de sang sur toute l'étendue où il était visible. L'opéré eut une crise tonique et clonique pendant cette phase de pâleur de cortex. Je compris alors la brusquerie de certaines attaques épileptiques et j'eus l'impression de connaître le facteur de la crise. »

ARNAUD, FERSTER, HORSLEY, LERICHE, DE MARTEL, WALTER, etc., ont vu des crises vasculaires semblables. Mais malheureusement ces observations sont rares. RISER a observé le cerveau au cours de crises

comitiales, sans constater de vaso-constriction de l'écorce.

Le problème est donc complexe, conclut-il ; toutes les crises comitiales ne sont probablement pas dues à un angiospasme cortical.

3°. La forme aphasique simple, sans atteinte de l'intelligence.

Ensuite ROGER et SARREDON distinguent des formes plus complexes, telles que les migraines accompagnées de paresthésie, d'épilepsie, ou d'hémi-parésie, d'aphasie ; puis des formes associées soit à l'angiospasme rétinien, soit à la claudication intermittente, soit enfin à l'angine de poitrine.

En ophtalmologie, nous avons la possibilité d'observer directement le spasme artériolaire par l'examen ophtalmoscopique.

AUBARET et SÉDAN ont montré de nombreuses observations de cécité par spasme de l'artère centrale.

L'origine de la migraine ophtalmique semble bien être la même.

BAILLART a groupé, sous le nom de capillaroses, maintes lésions du fond de l'œil et il en attribue l'origine à l'oblitération vasculaire.

« En disant que l'origine de ces états est dans l'oblitération vasculaire, il ne faut pas penser seulement à l'oblitération organisée ; celle-ci peut exister ou manquer : c'est le spasme qui ferme alors le petit vaisseau. » (BAILLART.)

En otologie, l'organisation de l'irrigation artérielle de l'oreille interne, l'hypersensibilité des appareils

sensoriels qui se traduisent aussitôt par des troubles subjectifs, sont autant de conditions favorables, d'une part, à la production du spasme artériel, d'autre part, à sa constatation.

BALDENWECK a passé en revue différents syndromes auriculaires faisant songer à l'angio-spasme labyrinthique :

C'est tout d'abord le syndrome de Lermoyer ou « vertige qui fait entendre », forme d'angio-spasme labyrinthique qui consiste en une surdité progressive, avec une crise de vertige suivie d'une récupération plus ou moins importante de l'audition.

Ce sont ensuite les syndromes labyrinthiques intermittents des artério-scléreux : hypoacousie intermittente, vertiges à caractères paroxystiques dans les claudications intermittentes ou simples « éblouissements vertigineux ».

Ce sont enfin les crises angioneurotiques dans les névroses dans lesquelles il faut citer la migraine otique d'Escat, qui peut d'ailleurs s'associer à la migraine ophtalmique.

Arrêtons-nous maintenant à l'angine de poitrine. Au chapitre expérimentation, nous étudierons les données actuelles sur la pathogénie de cette affection. Voyons seulement sur quoi repose l'existence du spasme surajouté à la lésion causale.

D'après LIAN, la notion du spasme repose sur :

1° Les modes de déclenchement des crises angineuses.

2° Le mode de terminaison des crises angineuses

s'accompagnant de manifestations critiques telles que éructations, tremblements, sueurs, polyurie.

3° Les phénomènes vaso-moteurs importants qui accompagnent la crise angineuse.

4° Les spasmes fonctionnels au niveau des organes intra-thoraciques : larynx, œsophage.

5° La poussée hypertensive assez fréquente.

6° L'action immédiate et efficace de la médication vaso-dilatatrice.

7° Enfin, la coexistence avec d'autres affections artérielles spasmodiques telles que la claudication intermittente, les phénomènes asphyxiques des extrémités, des amauroses, des paralysies transitoires, des accès migraineux et des crises épileptiques.

On ne saurait attribuer qu'à un spasme vasculaire de l'écorce cérébrale les crises éclamptiques obstétricales des femmes dont l'urée sanguine est normale et chez lesquelles les tests montrent une perméabilité rénale intacte.

Rien ne dit que certaines bouffées délirantes, certains accès courts de déficience mentale ne tiennent pas à un spasme vasculaire.

Aussi bien, le sujet que nous avons choisi intéresse-t-il toutes les branches de l'art de guérir, toutes les spécialités médicales et chirurgicales.

Peut-on toujours localiser le spasme ? Nous ne le croyons pas. Le malade se plaint-il de paresthésie d'un membre, d'amaurose, comment décider si le spasme siège sur l'étage cérébral ou sur l'étage périphérique ?

Nous voudrions encore faire une remarque : tantôt

la contracture survient sans qu'on puisse accuser une lésion artérielle sous-jacente ; tantôt, au contraire, des altérations vasculaires font point d'appel pour le spasme. Nous en donnerons quelques exemples.

Il nous a été donné d'observer un malade qui fit, sous nos yeux, à plusieurs reprises, des phases courtes d'aphasie avec retour *ad integrum*, sans aucune séquelle de lésion des centres nerveux, sans inversion du réflexe plantaire, mais une dernière récurrence coïncida avec une hémiplégie par thrombose de la sylvienne. Les spasmes étaient conditionnés par une artérite cérébrale latente.

André THOMAS, et beaucoup plus récemment LERICHE et FONTAINE, ces derniers s'appuyant sur leurs ingénieuses expériences du « chien sans artères », autrement dit de ligatures successives, ont démontré que dans l'artérite oblitérante des membres, la claudication intermittente douloureuse était beaucoup moins le fait des lésions dans les gros troncs que des spasmes surajoutés sur les petits vaisseaux collatéraux. (*Concours Médical* 1935.)

Il est particulièrement important de considérer le spasme vasculaire rétinien sous ce rapport et de faire appel à un examen soigneux du fond de l'œil pour en décider.

Ces dernières semaines, il nous a été donné de voir une malade que nous savions atteinte d'hypertension neurotonique essentielle depuis de nombreuses années. Survient une crise d'amblyopie. Le médecin agit sagement en confiant sa malade à un ophtalmologiste

qui ne constate aucune lésion et conclut à un spasme.

Le médecin ayant pris toutes les précautions utiles prescrit de l'acétyl-choline en injection sous-cutanée à 0 gr. 20. Les troubles persistent et même s'aggravent quelque peu.

Un second examen du fond de l'œil montre des hémorragies récentes dont l'importance peut bien avoir été augmentée par l'acétyl-choline. Il n'est pas douteux que le spasme a précédé ou accompagné l'extrême début de la rupture vasculaire et la thérapeutique instituée après tous examens utiles n'a pas été très heureuse. Elle était pourtant logique. Mais les lésions hémorragiques n'étaient point visibles ou bien elles n'existaient pas encore à la première exploration ophtalmoscopique.

Il est presque toujours bien délicat et parfois impossible de distinguer, en cas de troubles localisés dans l'encéphale, entre le spasme, l'hémorragie et la thrombose.

Si l'on connaît son malade de longue date comme un hypertendu permanent et si l'on observe des alternatives rapides d'accroissement et de détente dans l'intensité des troubles méiopragiques, on sera à peu près sûr de leur origine vasculo-spasmodique et on agira en conséquence.

Dans toutes autres circonstances, la thérapeutique devra se montrer prudente. Nous aurons l'occasion de développer plus loin les indications et les contre-indications de la médication spasmolytique.

L'année 1935 a vu, en octobre, la question des spas-

mes viscéraux traitée sous divers aspects par l'Union Thérapeutique ; l'an 1936 réunira la première série des Journées Périodiques Internationales de Cardiologie à Royat avec le programme des spasmes vasculaires comme thème général.

A ce sujet, M. le Professeur LOEPER nous faisait une remarque très judicieuse : le système sympathique crée le spasme vasculaire et inhibe le spasme viscéral. C'est donc que la fibre lisse connaît des réactions opposées selon qu'elle appartient à la paroi artérielle ou à un tractus respiratoire, ou digestif, ou génito-urinaire. De là des directives thérapeutiques très différentes selon le siège de la contracture de la fibre lisse ; encore que certains médicaments, comme l'éther de benzyle, la papaverine, semblent réussir dans l'un et l'autre cas.

Nous ne pousserons pas plus avant une discussion qui sortirait du cadre de notre thèse ; mais nous en retiendrons que le problème des spasmes vasculaires est de ceux qui occupent les Congrès et les Sociétés Savantes. C'est une question d'actualité. Elle captive l'homme de laboratoire qui se demande le rôle du milieu intérieur, l'influence des ions et plus particulièrement celui du calcium et du magnésium ; elle ne retient pas moins l'attention du médecin praticien qui doit souvent intervenir pour ce motif. Nous essaierons dans notre thèse de satisfaire la curiosité des uns et des autres.

CHAPITRE II

EXPÉRIMENTATION ET PATHOGÉNIE

Action vasculaire de CO²

Depuis les travaux de l'école française et plus spécialement des physiologistes du XIX^e siècle, Claude BERNARD, VULPIAN, François FRANCK, on sait qu'en excitant certains nerfs périphériques, on provoque une constriction vasculaire et on recueille ainsi la preuve de l'existence de nerfs vaso-constricteurs. Nous ne pouvons nous étendre sur ces notions classiques et sur les conceptions universellement admises. Il est plus intéressant de nous étendre sur des méthodes plus modernes, aptes à créer, étudier, et combattre les spasmes vasculaires. Deux techniques semblent spécialement fécondes dans l'état actuel des procédés de la médecine expérimentale: la perfusion d'un organe, le lambeau vasculaire isolé en suivie in vitro. Cette dernière méthode est bien la plus simple. La technique se trouve exposée avec toutes les précisions désirables dans la Thèse de Jean-Marie LEFÈVRE (*Paris, juillet 1934*); la reprendre serait une redite inu-

tile; nous nous bornerons à notre sujet, en faisant état dans cette thèse des documents consignés par M. MOUGEOT dans son beau livre « Les cœurs périphériques » (VIGOT frères, éditeurs, Paris 1936), des tracés puis par M. MOUGEOT et que l'auteur nous a montrés et expliqués, et des quelques expériences complémentaires que nous avons pu conduire avec lui.

Un lambeau vasculaire est excisé sur une artère vivante, immergé dans du Tyrode, monté sur un myographe, maintenu à 38° C. Il s'agit ensuite de déterminer les substances capables d'élever le tonus: nous avons reconnu que l'oxygène, les extraits de surrénale, d'hypophyse de rate agissent dans ce sens (et c'est déjà classique) avec une intensité faible; de même la pepsine (LOEPER et MOUGEOT, 1934); le calcium (MOUGEOT), avec une intensité moyenne; l'adrénaline et l'histamine à un degré énorme (notion classique) ainsi que certains imidazols (LOEPER et MOUGEOT, 1935). Le lambeau artériel isolé, en dehors de la présence de toute substance hypertrophique, relâche-t-il son tonus sous l'influence de tous médicaments consacrés ou essayés comme hypotenseurs? Cette question fut l'objet d'une étude de MM. LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT (*Presse Médicale*, 26 mai 1934); nous n'en citerons que les conclusions. Dix médicaments ont été ainsi passés en revue; l'acétyl-choline, l'extrait pancréatique, formule Gley-Kisthinos, la vaso-tonine extraite du pancréas selon la technique de Santenoi, le cholalate de soude préconisé par CARRIÈRE, la chélidonine, la papavérine, les éthers

de benzyle vantés par MACHT et par LAUBRY et MOUGEOT; l'alcool octylique, introduit par A. CLERC et STERN, n'ont en rien abaissé le tonus vasculaire in vivo. Ils peuvent toutefois se montrer efficaces in vivo et in toto en portant leur action spasmodytique soit sur les éléments nerveux constricteurs, soit sur la tention superficielle du sang, soit sur l'appareil inhibiteur.

Les nitrites, le gaz carbonique détendent immédiatement la fibre artérielle.

Ajoutons enfin que le chlorure de baryum (LOEPER, LEMAIRE et MOUGEOT) l'ion bore (LOEPER et MOUGEOT) n'ont montré aucun pouvoir hypertonique. On peut aussi essayer l'action des médicaments sur un lambeau musculaire préalablement mis en état de spasme, et nous insisterons spécialement sur ce point de vue qui fait partie intégrante de notre sujet.

Les figures 4, 5, 6, 12, 13 du livre de MOUGEOT et d'autres tracés encore inédits, font preuve des faits qui s'énoncent ainsi:

Le gaz carbonique amené à la dose de quelques bulles dans le Tyrode diminue le spasme créé par deux gouttes de solution d'adrénaline au millième dans 50 cmc de Tyrode, c'est-à-dire par 1/500.000^e d'adrénaline; le nitrite de soude diminue le spasme engendré par une goutte de solution d'histamine ou par deux gouttes d'adrénaline; des traces de nitrite d'amyle combattent efficacement l'hypertonie provoquée par cinq gouttes d'histamine en présence ou en absence de yohimbine.

Ces constatations méritent qu'on en fasse ressortir la portée philosophique. Si le spasme est créé en présence d'une substance qui comme la yohimbine, la quinidine, l'ergotamine, paralyse les terminaisons intra-pariétales des filets nerveux vaso-constricteurs, il faut en conclure que le point d'attaque se fait sur la fibre lisse elle-même, et c'est le cas de la pepsine (LOEPER et MOUGEOT) et de l'histamine. Au contraire, l'adrénaline n'agit plus en présence de ces substances sympathico-paralysantes et on voit là la preuve de son action neurogène. Or, dans un cas comme dans l'autre, Co^2 , le nitrite de soude et le nitrite d'amyle, sont efficaces contre le spasme artériel, que ce dernier, soit d'essence myogène ou neurogène. Le chlorure de baryum avait jusqu'ici passé pour un agent spasmogène vasculaire; à coup sûr il provoque de l'hypertension chez le chien vivant. MM. LOEPER, MOUGEOT et A. LEMAIRE ont poussé plus à fond l'analyse du mécanisme. Ils ont constaté que sur le lambeau artériel isolée en survie, le chlorure de baryum ne provoque pas de contracture, mais il rend la fibre musculaire apte à faire une forte hypertonie sous l'influence de doses minimales d'adrénaline, d'histamine, d'extraits de rate, etc..., doses qui s'étaient montrées inefficaces en l'absence de l'ion baryum. Il en est de même, mais à un moindre degré de l'ion bore (LOEPER et MOUGEOT). Ces deux agents Ba et Bo, sont donc des sensibilisants de la fibre lisse musculaire, vis-à-vis des agents spasmogènes, et lorsque l'adrénaline, l'histamine, entrent en scène en leur présence,

il en résulte un spasme tellement accentué qu'alors le gaz carbonique et les nitrites deviennent inefficaces.

Les figures 7, 8, 11, 14 et 15 du livre de MOUGEOT sur « Les cœurs périphériques » et d'autres tracés inédits que nous avons pu lire ou recueillir le démontrent bien nettement.

Les expériences de perfusion peuvent se conduire sur une patte postérieure ou un train postérieur de grenouille ou de petit mammifère, sur une oreille excisée de lapin, sur un viscère isolé ou excisé comme le rein, la rate, le cœur, le poulmon et même le foie. Nous n'en avons pas conduit. L'enseignement que l'on en peut tirer est assez étendu. Le critère consiste à enregistrer le débit de veines efférentes par unité de temps, en maintenant une pression constante dans l'artère afférente, et les conditions voulues de température et de composition dans le liquide perfuseur.

On détermine de la sorte les substances spasmo-gènes: adrénaline, histamine, etc.; les substances favorisantes ou empêchantes du spasme vasculaire; enfin les substances spasmolytiques comme nitrites et gaz carbonique.

Le spasme vasculaire n'est pas une simple vue de l'esprit. On a cru devoir en contester la réalité en ce qui concerne la circulation cérébrale parce que avant les recherches de TINEL, du Prof. RISER (de Toulouse) on n'avait pas réussi à provoquer une contraction visible des vaisseaux cérébraux.

Cependant au niveau de la rétine, dont l'artère centrale est une branche des vaisseaux cérébraux, l'ophtalmoscope permet de constater de visu la réalité du spasme vasculaire. De plus, M. RISER a réussi à l'enregistrer par la micro-photographie sur l'animal à travers un hublot inséré dans un trou de trépanation, et en faisant circuler du Ringer chauffé sous la lucarne de verre afin de maintenir l'écorce cérébrale à la température et à la pression normale.

MM. J.-J. BOUCKAERT et F. JOURDAN ont repris une technique inaugurée par HEYMANS père (*C. R. Soc. Biologie*, 1935, T. 120, p. 84-88, 255 et 257) de perfuser isolément la circulation intra-crânienne, et par là d'étudier l'influence d'une série d'agents sur le calibre des vaisseaux cérébraux. On opère sur une tête de chien, dans laquelle on fait circuler du sang défilminé oxygéné. On mesure soit le débit veineux en aval, au niveau des deux veines cérébrales supérieures; soit la pression en amont.

Les auteurs donnent (*C. R. Soc. Biologie*, 26 oct. 1935, T. 120, p. 788 et 790) le résultat de leurs études concernant les réactions pharmacologiques des vaisseaux cérébraux. L'excitation du bout céphalique du sympathique cervical, le chlorure de baryum et l'adrénaline et aussi l'éphédrine, l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, provoquent une vaso-constriction encéphalique. Le gaz carbonique, la papavérine, la caféine, le nitrite d'amyle, plusieurs dérivés de la choline amènent de la vaso-dilatation cérébrale. Le tartrate d'ergotamine inverse l'effet de l'adrénaline.

La technique permet donc de créer dans la tête isolée un spasme vasculaire cérébral et d'étudier les meilleurs médicaments pour combattre le spasme. On ne saurait contester que la thérapeutique du spasme vasculaire ne puisse trouver de très précieux contrôles dans l'expérimentation et nous en avons donné quelques preuves.

L'expérimentation ne peut négliger un territoire dont les réactions sont assez spéciales: le muscle cardiaque. Nous ne pouvons étudier en détail ce territoire qui mériterait à lui seul une monographie.

Il nous suffira de dire que la circulation coronaire se montre insensible à l'action spasmogène de l'adrénaline, et sensible à celle de l'extrait d'hypophyse; que les spasmolytiques pour les vaisseaux coronaires seraient d'après la revue générale de MOUGEOT (1935): l'adrénaline, les nitrites, le gaz carbonique, les théoxanthiques (théobromine et analogues), le camphre, les acides animés et surtout l'adénosine, etc., tous médicaments dont l'empirisme a prouvé l'efficacité dans l'angine de poitrine.

PATHOGÉNIE

On sait bien que parmi les hormones certaines sont hypertonisantes et d'autres hypotonisantes pour le muscle artériel. Le mérite revient au Professeur GAUTRELET d'avoir découvert le pouvoir relâchant de la choline et d'avoir classé les sécrétions des glandes

endocrines en deux catégories: les glandes du type choline (intestin, pancréas, etc...), et celles du type adrénalinique (surrénaie, hypophyse, rate). Il ne semble pas que l'on puisse invoquer dans le mécanisme du spasme vasculaire localisé une insuffisance des premières ou un excès de fonctionnement des secondes, car l'effet se ferait sentir sur tout l'organisme pour créer selon les cas l'hypertension ou l'hypotension artérielle. Impossible également d'accuser la thyroïde excitatrice du système sympathique au moins dans ses effets cardiaques et intestinaux ou les glandes génitales dont la sécrétion intense d'origine interstitielle modère au contraire le système sympathique.

On ne conçoit pas davantage qu'un déséquilibre humoral d'ordre physico-chimique, puisse déclencher un spasme localisé.

Par exclusion, nous sommes amenés à soupçonner ou à incriminer dans tous les cas une lésion anatomique qui engendre une irritation des filets et terminaisons sympathiques même dans les cas où l'exploration la plus minutieuse se montre incapable de déceler de telles lésions.

Les causes envisagées ci-dessus ne pouvaient donc intervenir que comme conditions adjuvantes. Autrement dit, les états d'hypertonie artérielle ne peuvent faire plus que favoriser l'apparition de la crise vasculaire; celle-ci ne fait une élévation notable des pressions artérielles que si elle se généralise et c'est le cas de l'hypertension paroxystique. Pour ce

qui est de la crise vasculaire localisée, forme de beaucoup la plus fréquente, la raison de sa localisation à un territoire restreint, apparaît liée à des lésions connues ou discrètes ou hypothétiques d'artérite ou périartérite. Elle est la conception qui semble la plus logique dans l'état actuel de nos connaissances. Nous ne voudrions pas la trop généraliser : de même que quelques crises épileptiques seraient indépendantes d'un spasme artériel de l'écorce encéphalique (PAGNIER, RISER), de même dans celles dont le déterminisme reconnaît ce spasme, il est difficile et souvent impossible de mettre en évidence le point d'irritation du système nerveux correspondant au territoire ischémié.

CHAPITRE III

COMPARAISON AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Nitrites — Acétylcholine — Vagotonine

Avant d'étudier les diverses voies d'administration du Co², il semble intéressant de faire le point de la médication antispasmodique vasculaire employée jusqu'à ce jour et surtout d'en préciser les avantages et les inconvénients.

André LEMAIRE (*Progrès Médical*, 18 mai 1935), a exposé le problème de la médication antispasmodique vasculaire, problème complexe du fait que la plupart des arguments qui concourent à démontrer les propriétés antispasmodiques d'un médicament sont d'ordre indirect. Il conclut que tout médicament vaso-dilatateur représente un anti-spasmodique. Voyons donc ce que les traités modernes de thérapeutique nous apprennent sur les médications vaso-dilatatrices.

Ces médications ont été employées de tout temps. Leur efficacité s'explique mieux aujourd'hui que nous connaissons l'importance du réflexe presseur.

Elles déterminent une vaso-dilatation non seulement dans les vaisseaux périphériques, mais aussi et quelquefois à un degré assez marqué dans les vaisseaux même des viscères et dans ceux du cœur. Le nitrite d'amyle en est le type; il exerce son action sur tous les vaisseaux de l'organisme; il combat la crise d'angine de poitrine en augmentant l'irrigation du muscle cardiaque.

Le nitrite d'amyle, découvert il y a de nombreuses années, par BALARD, déclanche une rapide et intense congestion de la face, signe que la vaso-dilatation est plus importante au segment cervical qu'à la périphérie: de fait la vaso-dilatation périphérique, et celle des viscères sont bien moins considérables, ce qui explique son action inconstante sur les phénomènes angineux. En congestionnant la tête, il occasionne par cela même des bourdonnements d'oreille violents avec sensation vertigineuse.

De plus, après un abaissement temporaire de la pression artérielle, il provoque une élévation qui dépasse parfois de quelques degrés la pression primitive (LUTEMBACHER). très probablement il s'agit d'une action tonique sur le muscle cardiaque, dont l'énergie augmente avec l'irrigation sanguine.

Enfin, le nitrite d'amyle ayant un effet émétisant, ne doit être employé qu'à distance des repas.

La trinitrine prend place aux côtés du nitrite d'amyle. Son action est semblable; elle est rapide même par voie buccale, et il n'y a pas d'avantage marqué à l'injecter sous la peau; deux à trois

gouttes de solution alcoolique au 1/100^e suffisent.

Les effets de la trinitrine varient quelque peu suivant la sensibilité vagotonique ou sympathotonique du sujet. Ils se manifestent en moins d'une minute, durent peu et se traduisent par un accroissement de la valeur oscillométrique plutôt que par l'abaissement de la tension artérielle.

Le nitrite de soude a une action analogue. Il est surtout vaso-dilatateur et son action légèrement hypotensive est surtout anti-spasmodique. Il a cet inconvénient de diminuer la diurèse.

Le tétranitol est un tétranitrate d'érythrol. Peut-être a-t-il une action plus durable que les précédents. L'action du nitrite de soude, de la trinitrine, du tétranitol est identique à celle du nitrite d'amylo; elle est moins rapide, mais plus durable.

*
**

Les éthers de la choline représentent des médicaments antispasmodiques vasculaires beaucoup plus intéressants.

Ce sont les travaux de REID HUNT, de DALE, de FOURNEAU et PAGE qui en ont facilité la préparation et des belles recherches de MM. VILLARET et J. BESANÇON qui en ont montré l'intérêt thérapeutique.

Le plus employé est l'acétyl-choline sous forme de chlorure ou de bromure, qui se révèle chez l'animal un hypotenseur remarquable et peu toxique.

La conclusion des faits expérimentaux est la suivante: l'acétyl-choline est cardio-inhibitrice et seulement quand elle est injectée à doses fortes ou moyennes dans la veine; elle est surtout vaso-dilatatrice et l'effet vaso-dilatateur dure beaucoup plus longtemps que l'effet cardiaque.

Des doses moins fortes n'arrêtent, ni ne ralentissent le cœur, tout en provoquant une vaso-dilatation assez forte pour provoquer l'hypotension.

Les recherches des phamacologistes, confirmés par M. VILLARET et J. BESANÇON, ont d'ailleurs prouvé que l'acétyl-choline dilate spécifiquement les artérioles et surtout les artérioles des membres; elle ne dilate pas les capillaires sur lesquels elle provoque même une vaso-constriction.

De cette action spécifique, M. VILLARET et J. BESANÇON ont d'ailleurs apporté une preuve directe par l'examen ophtalmoscopique: l'acétyl-choline dilate l'artère rétinienne. Il y a plus: selon DALE et RICHARD, l'acétyl-choline agit sur le muscle artériel lui-même, indépendamment de ses connexions nerveuses; elle inhibe son tonus et d'autant plus qu'il est plus élevé.

Il semble donc que nous possédions un médicament anti-spasmodique idéal. L'emploi de l'acétyl-choline présente-t-il des inconvénients ?

Une série de notes de MM. JULLIEN et MORIN (1930-1932); BACQ (1934); KRUTA (1935); A. JULLIEN (1935); GAUTRELET et HALPERN sur le cœur des mollusques ne laissent aucun doute sur la légitimité des conclusions suivantes: l'acétyl-choline déprime le tonus du cœur,

et à doses plus élevées l'arrêt du cœur en diastole; parfois elle provoque une arythmie complète qui persiste plusieurs minutes avant le retour au rythme normal et à l'amplitude primitive.

Sur le cœur isolé de lapin, l'addition de l'acétylcholine au liquide de perfusion entraîne le ralentissement du rythme, la diminution de l'amplitude, l'arrêt en diastole, l'augmentation du volume du cœur qui est le critère certain d'une action hypotonique sur le myocarde et en plus la diminution du débit dans la circulation coronaire.

Nous rapporterons ici une observation de MOUGEOT qui, ajoutée aux données expérimentales, nous donnera l'idée d'une nocivité possible de l'acétylcholine. Il s'agit d'une malade suivie à Royat depuis des années pour hypertension chronique à 25/15 sans autre phénomène cardiaque qu'un bruit de galop. Dans son pays d'origine, en Colombie, elle fut soumise à des injections trop renouvelées d'acétylcholine, dont le résultat fut d'amener une grande insuffisance ventriculaire gauche avec dyspnée paroxystique et crises d'œdème aigu du poumon. Aussi au cours d'une cure thermale à Royat, en 1932, a-t-on préféré adjoindre à la cure balnéaire quelques injections intra-veineuses d'enabaine qui effacèrent tout symptôme de défaillance cardiaque, mais ne modifièrent pourtant guère le bruit du galop. On renonça définitivement aux injections d'acétylcholine et les crises d'œdème aigu n'avaient pas reparu en 1933. Cette observation clinique, jointe aux données expérimentales montre

que l'emploi de l'acétyl-choline, médicament par ailleurs admirable, dont on ne saurait contester les succès thérapeutiques, doit être surveillée, car il peut compromettre la résistance du myocarde.

L'acétyl-choline, le formylcholine, le bromocholine, la méthylacétyl-choline ont les mêmes effets pharmacodynamiques.

Le mode d'administration de tous ces produits est la voie sous-cutanée, qui bien qu'exigeant des doses plus fortes, présente sur la voie intra-veineuse les avantages suivants: brusquerie moindre de la chute tensionnelle et plus grande durée de l'hypotension.

Peut-on renforcer et prolonger l'action des dérivés choliniques ?

Les Professeurs LOEPER et A. LEMAIRE ont montré que la durée de l'hypotension acétyl-cholinique est au moins quadruplée quand on injecte cette substance à un chien préalablement yohimbinisé et ils ont vérifié leurs expériences en partie chez l'homme. C'est pourquoi ils préconisent l'association acétyl-choline et yohimbine, selon la formule:

Chlorure d'acétyl-choline : 0,10.

Chlorhydrate de yohimbine : 0,001 à 0,005.

Ajoutons enfin qu'en vue de remédier à l'action déprimante de l'acétyl-choline sur le myocarde, on prépare à l'heure actuelle des associations de ce médicament avec le camphre et la spartéine.

*
**

Nous étudierons enfin un médicament vaso-dilatateur de découverte plus récente: la vagotonine. C'est une hormone pancréatique, bien individualisée à l'heure actuelle, qui a été découverte et isolée par le professeur SANTENOISE (de Nancy) et ses collaborateurs.

Résumons rapidement l'action physiologique de la vagotonine.

Son action principale porte sur le système parasympathique.

Les réflexes dépresseurs de Cyon et de Héring sont accrus par la vagotonine qui agit en augmentant l'excitabilité et l'efficacité des vaso-dilatateurs.

L'action porte non seulement sur l'intensité de la chute de pression, mais encore sur la durée de la dépression.

Ceci prouve que l'action de la vagotonine n'est pas limitée aux centres pneumogastriques, mais qu'elle s'étend aux phénomènes vaso-moteurs, facteurs de la réaction dépressive du nerf de Cyon.

Les effets de la vagotonine sur le système parasympathique sont relativement précoces, mais non immédiats: ils commencent à se manifester une demi-heure environ après l'administration de cette hormone.

La vagotonine agit-elle aussi sur le système sympathique ? Nous n'en connaissons aucune preuve expé-

rimentale, mais certaines impressions cliniques seraient favorables à cette assertion. En effet, chez la plupart des sujets sympathicotoniques, on observe, après administration de vagotonine, une diminution nette de l'excitabilité sympathique, qui se traduit par diverses manifestations, en particulier par la diminution de l'intensité du réflexe solaire.

Ces faits établissent que dans les modifications toniques et réflexes observés après administration de vagotonine, il faut tenir compte non seulement de l'accroissement de la réflectivité ou des effets toniques parasympathiques, mais aussi de la diminution de la réflectivité sympathique. Ce sont les effets conjugués sur les systèmes para-sympathique et sympathique sur lesquels nous nous sommes étendus, qui expliquent l'action cardio-vasculaire de la vagotonine; en effet, on observe après administration de la vagotonine :

1° Un ralentissement du rythme cardiaque;

2° Un accroissement du calibre vasculaire par augmentation de l'excitabilité réflexe des vaso-dilatateurs para-sympathiques et par diminution considérable du tonus sympathique vaso-constricteur.

*
**

En résumé, l'indication thérapeutique dans le spasme vasculaire, consiste à détendre le tonus

de la fibre musculaire lisse. On peut théoriquement la réaliser par trois mécanismes :

a) Paralyser les filets sympathiques vaso-constricteurs ;

b) Stimuler le système para-sympathique inhibiteur ;

c) Agir directement sur le muscle vasculaire sans intermédiaire.

Les recherches modernes ont bien précisé les notions concernant le mode d'action des divers médicaments auxquels on peut songer.

Les esters de la choline et la vagotonine semblent borner leur action à accroître le tonus du système vagal inhibiteur et dépresseur. L'acétyl-choline comporte même un certain danger pour la tonicité myocardique, reproche que la vagotonine n'encourt point, car elle accroît au contraire l'énergie des contractions cardiaques et le débit des vaisseaux coronaires ; de plus, elle serait également parésiante du sympathique.

La quinine, les barbiturates, et surtout la yohimbine font leur preuve comme sédatifs du système nerveux vaso-custricteur. En leur présence les substances génératrices de spasme vasculaire comme l'adrénaline cessent d'agir. Ils nous apparaissent comme des précieux médicaments dans la lutte contre le spasme. Toutefois les barbituriques risquent d'engendrer une toxicomanie. Les nitrites, le gaz carbonique, sont les seuls produits qui in vitro détendent le tonus de la fibre musculaire des lambeaux

vasculaires, et plus spécialement artériels, et cela sans participation des éléments nerveux; ils agissent même en présence des substances qui paralysent l'ortho-sympathique (l'yohimbine en est le type), ou le système para-sympathique (l'atropine en est le type). Ils paraissent donc réaliser d'une façon parfaite l'indication thérapeutique.

Ils présentent en plus l'avantage d'une grande rapidité d'absorption et d'action; ceci est vrai pour le Co^2 comme pour le nitrite d'amyle et même la trinitrine; mais le gaz carbonique possède une action plus prolongée en raison de ce qu'il circule dans le sang artériel, ainsi que nous en donnerons les preuves, alors que le nitrite d'amyle ne paraît pas agir pendant plus d'une à deux minutes et la trinitrine pas beaucoup plus longtemps.

CHAPITRE IV

VOIES D'INTRODUCTION DE Co^2 ET LEURS MÉRITES RESPECTIFS

Après avoir étudié dans les chapitres précédents l'action vasculaire de Co^2 , action spasmodique bien démontrée d'une part in vitro grâce au procédé du lambeau artériel isolé en survie et préalablement mis en état de spasme, d'autre part in vivo, grâce à des techniques spéciales de perfusion; après avoir comparé Co^2 aux médicaments vaso-dilatateurs usuels, les nitrites et les éthers de la choline, nous aborderons maintenant les différentes voies d'introduction du gaz carbonique dans l'organisme. Nous laisserons volontairement de côté la balnéothérapie carbo-gazeuse comme celle de Royat, notre but étant seulement de faire connaître au médecin praticien qu'il possède dans la médication carbonique un traitement d'urgence simple et pratique des spasmes vasculaires. Nous étudierons successivement tout d'abord les voies rectales et péritonéales que nous préconisons; nous rejetterons ensuite, avec argu-

ments à l'appui, la voie pulmonaire, et nous nous arrêterons enfin plus longuement à la voie sous-cutanée recommandée surtout par LINU et BARRIEU.

Nous puiserons largement pour cette étude d'une part dans la *Presse Médicale* du 12 avril 1933:

« Avantages et inconvénients respectifs des diverses voies d'administration thérapeutique du gaz carbonique » (M. LOEPER, A. LEMAIRE, A. MOUGEOT et V. AUBERTOT) et surtout dans « La Cure balnéaire de Royat » de P. PETIT, A. MOUGEOT et V. AUBERTOT, avril, 1935. Si l'on a considéré expérimentalement ce qui se passe dans la balnéation carbo-gazeuse en général, et dans celle de Royat en particulier, on en arrive à la conclusion suivante: les effets physiologiques du bain hydro-carbonique sont les mêmes; les résultats thérapeutiques sont aussi identiques, le mécanisme de cette action étant lié à la résorption des gaz à travers la peau et à sa présence dans le sang circulant.

De là l'idée d'introduire le gaz carbonique sous une forme autre que celle de la balnéation; elle amène aux différentes méthodes que nous pouvons classer en deux groupes:

1° Celles qui utilisent les cavités naturelles; les voies vaginales, rectales et pulmonaires.

2° Celles qui à l'aide d'une aiguille creusé vont porter le gaz, soit sous la peau, soit dans une séreuse, telle que la cavité péritonéale. Il ne semble pas que la voie vaginale présente un intérêt notable,

car la surface réduite de la muqueuse, et son épaisseur, ne permettent pas une osmose bien considérable.

La voie intestinale a été utilisée depuis relativement longtemps, mais au début on employait le gaz carbonique d'une façon empirique comme sédatif. En effet, BERGEOT (*Lyon Médical*, 1893), employait le lavement carbonique dans la coqueluche avec des résultats probants. Les doses atteignaient 5 à 6 injections intra-rectales en 24 heures. La méthode ne présentait aucun danger, puisque BERGEOT injecta à son propre fils âgé de trois ans, un et même deux litres à la fois.

L'injection intra-rectale carbonique présente-t-elle des inconvénients ?

L'expérimentation chez le chien (tracés de MOUGEOT et AUBERTOT), montre après injection, soit rectale, ou soit péritonéale, une légère hypertension dans les cavités du cœur droit, hypertension qui d'ailleurs ne se produit plus après laparotomie. Elle est donc d'origine réflexe et mécanique. Mais les injections chez l'animal ont été poussées rapidement. Il est donc recommandable de les effectuer lentement chez l'homme.

Notons de plus une sensation assez pénible de coliques sèches.

L'injection intra-péritonéale est plus récente en date. Mais tandis que par le lavement carbonique, on poursuivait autrefois un but thérapeutique-séda-

tif seulement, par l'injection péritonéale on poursuivait seulement un but diagnostique.

On injectait alors des gaz dans la cavité péritonéale dans le but précis de permettre aux procédés radiologiques de délimiter les organes profonds de l'étage abdominal. En 1914, RIBADEAU-DUMAS et MALLET introduisirent en France le pneumopéritoine.

Parmi les divers gaz employés, l'un d'entre eux séduisit ceux qui utilisaient cette méthode par la rapidité de son élimination: ce fut le gaz carbonique.

La méthode est-elle complètement inoffensive ?

« Pour nous en assurer, disent MOUGEOT et AUBERTOT, nous l'avons appliquée non seulement chez le chien où elle a produit les effets essentiels d'augmentation sur la ventilation pulmonaire et de diminution sur le tonus artério-capillaire, mais aussi chez le cobaye. La capacité de résorption du péritoine, et la capacité d'élimination par les poumons sont très supérieures aux doses de 50 cmc. par kilo, soit 3 litres pour une femme de 60 kgs et 4 litres pour un homme de 80 kgs. Nous nous en sommes assurés sur des cobayes et avec des doses très supérieures relativement au poids corporel. Avec 150 cmc par kilo, l'animal ne paraît nullement affecté; il n'y a même pas de dyspnée appréciable, et la circonférence de l'abdomen revient en quinze minutes à sa longueur initiale. Avec la dose énorme de 400 cmc. par kilo (soit 32 litres par un homme de 80 kgs) l'animal crie et se débat, il souffre visiblement, mais pour peu de temps; le ventre distendu comme un ballon re-

trouve son périmètre définitif en moins de trente minutes. On observe de la tachypnée, toutefois, l'examen des muqueuses n'a jamais montré une teinte asphyxique. »

Un mot maintenant de l'injection intra-veineuse.

Nous obtiendrions vraisemblablement les mêmes résultats respiratoires et circulatoires, mais le gros risque d'embolies gazeuses dans les poumons ou de syncope respiratoire nous empêche de recourir à cette méthode.

Nous arrivons maintenant à la voie pulmonaire.

Le gaz carbonique quand il est inhalé produit des effets hypertenseurs absolument opposés à l'hypotension obtenue lorsque le gaz est administré par toute autre voie que la voie pulmonaire. C'est ce que DALE et EVANS, GANTER et aussi J. BOUCKAERT et CZARNEWSKI (*Ann. Soc. Scient. de Bruxelles*, 1927, T. XVI, p. 91) appellent « l'hypertension asphyxique ». Le mécanisme est vraisemblablement le suivant:

L'inhalation, par irritation des voies respiratoires, met en branle des réflexes vaso-constricteurs et par résorption massive du gaz carbonique, elle excite directement les centres nerveux préposés à la vaso-constriction.

Nous arrivons enfin aux injections sous-cutanées de gaz carbonique.

Des essais furent tentés à Nérès par LOISEAU. Mais ce sont MM. LINU et BARRIEU, qui cherchèrent à renforcer la cure balnéaire de Royat par l'introduction

forcée des mêmes gaz injectés sous la peau à l'aide d'un dispositif approprié. La méthode qui paraissait parfaite et ne présenter aucun danger fut accueillie avec enthousiasme. Mais les membres de la Société médicale de Royat essayèrent cette méthode et il semble bien que les conclusions de leurs recherches soit assez différentes de celles des promoteurs. P. PETIT, A. MOUGEOT, V. AUBERTOT, ROCHER et BOUCOUMONT présentèrent un mémoire critique à ce sujet à la Société d'Hydrologie et de Climatologie médicales de Paris et leurs observations des saisons 1934-1935 n'ont fait que confirmer leur opinion.

Quels sont donc les incidents et accidents des injections sous-cutanées de gaz carbonique ?

Les injections peuvent occasionner des troubles cutanés locaux. Sans s'arrêter à un érythème très fugace, on a signalé des marbrures violettes de la peau ayant persisté huit mois après les injections. Georges PERRIN et ROSENRAUCH ont observé un érythème papuleux géant, du type de l'œdème de QUINCKE, accompagné de prurit urticarien de courte durée (2 à 4 jours), fait qui semble prouver que l'injection sous-cutanée peut provoquer des phénomènes de choc.

DODEL et DE LAROCHE (*C. R. de la Société de Biologie de Paris*, 29 avril 1933, tome CX, II, p. 1621) ont fait connaître l'abaissement du taux de la réserve alcaline du sang sous l'influence de l'injection de gaz thermaux et en même temps la variation du pH des mêmes dans le sens alcalin. Mais cette acidose ne

s'accompagne d'aucun incident vraisemblablement en raison de sa courte durée, puisque les mesures de la réserve alcaline pratiquées une heure après l'injection donnent des chiffres égaux à ceux observés avant l'injection.

D'autre part, ROMEUF a montré l'abaissement de la viscosité sanguine ($1/6$ du taux initial). Ni les troubles cutanés, ni les modifications de la réserve alcaline et de la viscosité sanguines ne peuvent donc nous faire opposer à l'emploi hypodermique du gaz carbonique.

Y a-t-il des arguments plus sérieux à opposer à la méthode ?

Si nous considérons l'action immédiate de l'injection sous-cutanée de gaz carbonique sur la mécanique circulatoire, nous constatons que les injections chez le chien anesthésié élèvent la tension artérielle, même après ablation du sinus carotidien et des nerfs carotidiens (BERTHIER, M. DESCHAMPS et HALPERN). En est-il de même chez l'homme ? C'est ce que les observations cliniques semblent confirmer.

Si nous considérons maintenant le côté subjectif, l'observation des sensations qu'éprouve le sujet d'après des expériences que P. PETIT, A. MOUGEOT et V. AUBERTOT n'ont pas hésité à faire sur eux-mêmes, nous apprend les faits suivants :

« Lorsque nous avons voulu nous faire injecter d'emblée 1.000 cmc., lors d'une première piqûre sans être spécialement douillet, à 700 cmc, en raison de la gêne considérable naissant de la distension de la

peau, nous avons crié grâce. La poche emphysémateuse descendait jusqu'à trois travers de doigts au-dessus du genou et remontait vers l'épine iliaque supérieure au niveau du tenseur du fascia lata. En même temps nous avons eu l'impression que nous étions devenus impotents du membre inférieur droit, comme si la région crurale se trouvait enserrée dans un étau. Cette sensation se dissipe assez rapidement; mais elle est franchement très désagréable, et nous estimons qu'elle est fort capable de déclencher, par son caractère douloureux, quelque peu angoissant, des réflexes hypertenseurs ou des phénomènes d'inhibition ou une crise angineuse ou une tendance synopale, notamment chez les aortiques et les insuffisants cardiaques. »

Chez certains malades, les injections sont très douloureuses, intolérables et même aux doses insignifiantes de 50 cmc, et ils refusent catégoriquement.

Voyons donc maintenant plus en détail les résultats de la carbothérapie sous-cutanée dans différents spasmes vasculaires.

Rapportons tout d'abord une observation de Boucomont, de mai 1933, qui possède autant de valeur démonstrative que l'expérience la mieux conduite:

« Il s'agissait d'un ancien colonel de 71 ans qui vient à Royat depuis 1 ans pour de la claudication intermittente et conserve des tensions artérielles normales. Le malade, cette année, insiste pour qu'il lui soit ajouté des injections sous-cutanées au traitement balnéaire. On constate que les tensions se

sont élevées à un taux anormal après une série de quatre piqûres de 500, 600 et 800 cmc. On cesse les piqûres, les tensions reviennent aux chiffres habituels de 140/70 ^{mm}. Quelques jours plus tard, on reprend les piqûres: réascension des tensions artérielles et dans la nuit crise angineuse qui dure une heure. On cesse définitivement les injections; on note en fin de cure que les tensions sont revenues au taux physiologique initial; la claudication intermittente s'est améliorée dans la même proportion que lors des cures antérieures, mais pas davantage. »

L'injection sous-cutanée de gaz carbonique agite-t-elle dans l'angine de poitrine ? Dans quelles formes cliniques ? P.-N. DESCHAMPS dit avoir vu des améliorations dans lesquelles la cure balnéaire pouvait bien conserver tout le mérite, car le malade était soumis en même temps aux bains et aux injections, et avoir constaté quelques cas plus rares d'aggravation dont il n'hésite pas à rendre responsable l'injection.

Mais la douleur angineuse n'est qu'un symptôme et comme nous l'entrevoyons au début de cet ouvrage, on ne peut rapporter ce symptôme à une pathogénie unique; mais cependant la part spasmo-vasculaire apparaît de plus en plus capitale. Or, on n'a pas encore pu discerner et établir, même en s'assurant de toutes les ressources cliniques, manométriques et graphiques, quelles sont les formes dans lesquelles la pratique des injections sous-cutanées de gaz carbonique a chance de se montrer ici effica-

ce, là aggravante. Par prudence, abstenons-nous de la méthode chez les angineux.

Voyons enfin la pratique des injections sous-cutanées dans les cas d'artérite oblitérante. Partant des expériences faites sur la grenouille qui ont montré après injection sous la peau de gaz carbonique une dilatation des capillaires de la membrane inter-digitale et une activation des mouvements des globules rouges, on a voulu l'appliquer directement à l'homme.

Mais on n'a pas tenu compte d'une part que le tissu cellulaire de la grenouille est plus lâche et que d'autre part l'évacuation cutanée se fait beaucoup plus facilement.

ROMEUF a dit que « l'injection sous-cutanée de gaz carbonique au niveau de la cuisse, amène en aval du point d'injection, une section physiologique des nerfs vaso-constricteurs ».

La claudication intermittente nous apparaît comme la seule catégorie clinique dans laquelle la méthode hypodermique peut se défendre.

Les observations de Royat portant sur des malades chez lesquels, on avait institué la pratique des injections sous-cutanées de gaz carbonique comme adjuvant à la balnéothérapie sont loin d'être démonstratives.

« Aucun de ces malades n'a pu affirmer qu'il marchait mieux le jour de la piqûre. Plusieurs se sont plaints d'éprouver du fait de la piqûre une sensation de dépression générale allant jusqu'à l'omnubila-

tion, jusqu'à la torpeur cérébrale, rendant pénible tout effort intellectuel, ne fut-ce qu'une simple lecture. Certains mêmes accusent une tendance syncopale à la suite de la piqure. Et si nous mesurons les indices oscillométriques, nous ne trouvons aucune augmentation qui soit attribuée au gaz employé en injection. »

La pratique des injections sous-cutanées de gaz carbonique n'a donc pas fait ses preuves, même dans la seule indication qu'on puisse lui reconnaître: l'antérite oblitérante des membres inférieurs, à condition toutefois qu'il n'y ait aucune contre-indication du fait d'un état angineux ou d'une hypertension artérielle, ou d'une insuffisance cardiaque.

Nous sommes donc prêts de renoncer définitivement aux injections sous-cutanées de gaz carbonique, car introduit par cette voie, il provoque des réactions cardio-vasculaires et humorales sur lesquelles nous sommes loin d'être fixés.

CHAPITRE V

L'HYPERCAPNIE DU SANG ARTÉRIEL DANS LA MÉDICATION CARBONIQUE

Nous pensons avoir suffisamment démontré, sans avoir à y revenir, que le gaz carbonique agit comme spasmodique localement, sans l'intermédiaire de terminaisons nerveuses.

Nous avons étudié en détail les différents modes d'administration du gaz carbonique.

Mais la surcharge en gaz carbonique du sang artériel, que nous nous efforçons d'obtenir, est-elle réelle et suffisante pour agir sur le spasme ?

La question a été posée et l'hypercapnie du sang artériel a été mise en doute. Nous nous efforcerons dans ce dernier chapitre de prouver son existence.

A. MOUGEOT et V. AUBERTOT (*Trois communications au XIV^e Congrès international d'hydrologie et de climatologie médicales de Toulouse (octobre 1933). La courbe de réception cutanée des gaz au cours des bains thermaux*) ont suivi le cycle des gaz thermaux

à leur entrée à travers la peau, dans leur cheminement intra-veineux et jusqu'à l'émonctoire pulmonaire qui est leur lieu de sortie et ont mesuré leur masse à leur expulsion par voie respiratoire. Ce sont là des notions maintenant classiques.

Mais le sang perd-il toute sa charge en gaz carbonique pendant son passage à travers le poumon, ou, au contraire, comme nous le pensons, comme nous le déduisons des effets physiologiques et thérapeutiques observés, reste-t-il dans le sang artériel qui sort du poumon, puis du ventricule gauche une certaine surcharge en gaz carbonique ? Quelles méthodes expérimentales possédons-nous pour résoudre cette question ?

On pouvait songer à une méthode directe: prélever dans une artère un fort volume de sang aux fins d'analyse et dosages du gaz carbonique. Mais il est toujours préférable d'éviter de pratiquer chez l'homme une ponction artérielle, sauf le cas d'impérieuse nécessité.

C'est pourquoi A. MOUGEOT, V. AUBERTOT et R. GROS (La charge du sang artériel en gaz thermaux pendant la balnéation carbo-gazeuse (*Académie de Médecine*, 18 juin 1935) se sont rejettés sur deux procédés indirects: l'étude des variations de la tension du CO_2 dans l'air alvéolaire et celle des variations du CO_2 libre et combiné dans les urines. Nous rapporterons le résultat de leurs recherches. Mais le problème de l'hypercapnie dans le sang artériel au cours de la médication carbonique nous est apparu

d'une importance tellement décisive que nous avons tenu à étendre nos recherches aux animaux de laboratoire, ce qui permet de prélever le sang directement dans les artères et même dans les cavités gauches du cœur. Nos expériences personnelles ont fait l'objet d'un compte-rendu à la Société de Biologie (21 décembre 1935): L'hypercapnie du sang artériel au cours de la médication carbonique par A. MOUGEOT, V. AUBERTOT et J. SALLÉ.

Voyons tout d'abord ce que nous enseignent les méthodes indirectes chez l'homme :

1° Les variations de la tension du CO_2 dans l'air alvéolaire. La masse totale de CO_2 éliminée par voie pulmonaire et par minute est évidemment fonction de la masse de ce gaz apportée par le sang veineux, mais tous les physiologistes qui ont étudié de près la tension du CO_2 dans l'air alvéolaire se trouvent unanimes à proclamer que ses variations sont calquées sur celles de CO_2 dans le sang artériel et non pas veineux (BOCK, HALDANE, KROGH et FIELD, RALPH SMITH et HEINEBECKER, L. DAUTREBANDE). Ils écrivent même l'égalité: tension de CO_2 alvéolaire = Tension de CO_2 artériel et établissent qu'à jeu et au repos la tension du gaz carbonique dans l'air alvéolaire se montre constante et correspond à un pourcentage de 5,6 % en volume.

Partant de ces principes, on démontre ainsi clairement que le chiffre de la tension en CO_2 de l'air alvéolaire, par rapport à ce qu'il est en dehors de l'action du bain, et toutes circonstances égales par

ailleurs, s'élève considérablement: ce qui prouve une certaine surcharge du sang artériel en gaz carbonique. La surcharge ne peut être très considérable, puisque le sang s'est débarrassé d'une grande partie de sa teneur en gaz, lors de sa traversée pulmonaire. Ce qu'il en reste dans le sang artériel est plus que suffisant pour expliquer l'action vasculaire du bain carbo-gazeux.

2° La seconde méthode consiste à doser dans les urines le Co^2 libre et le Co^2 total, le Co^2 combiné à l'état de bicarbonates étant donné par différence.

La question du gaz carbonique libre dans les urines à notre avis, et à l'avis des physiologistes nord-américains qui se sont occupés de la question, est bien exactement liée à la tension de ce gaz dans le sang artériel qui irrigue le rein. Nous n'entrerons pas dans le détail de la technique. Toutes les mesures portaient sur deux échantillons d'urines du même individu (avant et après le bain), elles ont été effectuées dans l'éprouvette de Van Slyke. Les résultats numériques établissent un fait constant à relever: c'est l'augmentation du pourcentage de Co^2 libre dans les urines émises après les bains comme dans l'air alvéolaire recueilli au cours de la balnéation. La tension de Co^2 dans l'air alvéolaire croît au moins de 50 % et au plus de 85 %; de même la tension en Co^2 urinaire croît de 45 % à 85 %.

Fort des assertions des physiologistes les plus compétents, nous ne croyons pas imprudent d'avancer

que cette élévation représente une surcharge du sang artériel en gaz carbonique d'origine exogène, qu'elle mesure cette surcharge par rapport au taux du Co^2 artériel avant le bain, et la situe entre 50 % et 85 % de la masse de gaz carbonique d'origine endogène.

Il nous reste donc maintenant à rechercher le même phénomène par méthode directe en prélevant le sang artériel dans le cœur gauche ou dans les artères. Les dosages ont été pratiqués dans la burette de Van Slyke sur du sang additionné d'oxalate neutre de potasse recueilli et manipulé sous couche d'huile de paraffine.

Le Co^2 libre était extrait par le simple vide barométrique, le Co^2 des bicarbonates était chassé de sa combinaison alcaline par une solution d'acide lactique.

Ces dosages nous ont montré les faits suivants :

A. — Sur le lapin anesthésié par injection intra-péritonéale d'uréthane, l'injection intra-péritonéale de gaz carbonique fait monter le Co^2 total du sang de 22 centièmes à 37 centièmes; une deuxième injection de Co^2 poussée dans le rectum par soude intestinale le fait passer de 35 à 57 centièmes.

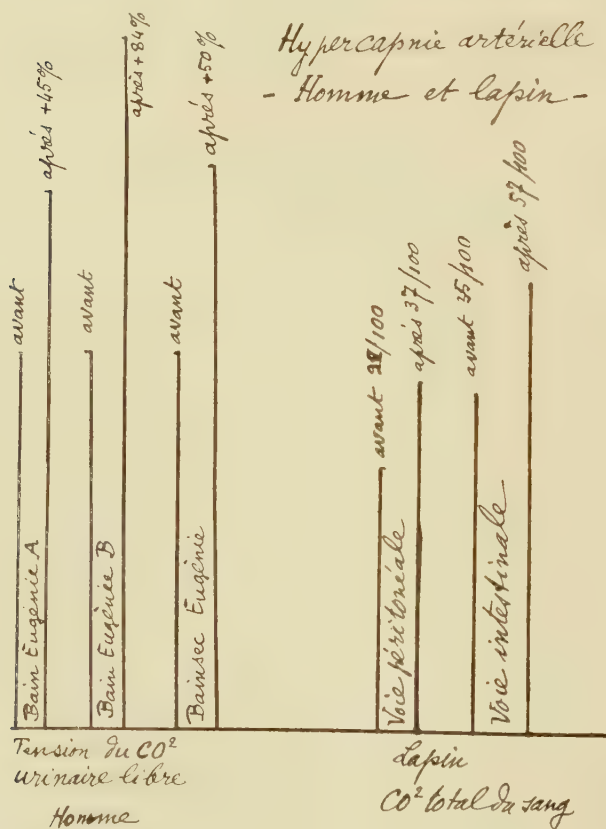
B. — Sur le chien anesthésié à la chloralose intra-veineuse, qui n'abaisse pas la réserve alcaline comme le fait l'uréthane, il a été prélevé de plus forts volumes de sang artériel, afin de doser séparément le Co^2 libre et le Co^2 total.

L'injection intra-péritonéale de Co^2 fait passer le pourcentage du Co^2 total de 40 à 42 et celui du Co^2

libre de 2,2 à 3,9 tandis que l'injection intra-intestinale accroît la proportion du Co^2 total de 40 à 45 % et celle du Co^2 libre de 5,2 à 6,6 %. On détermine ensuite le Co^2 des bicarbonates du sang; il se montre à peu près constant.

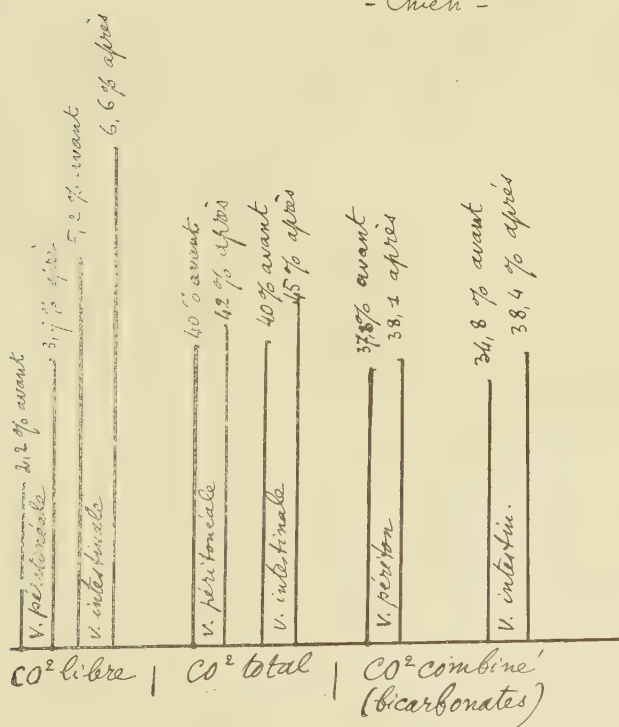
Ici l'hypercapnie du sang artériel porte d'une façon très élective sur le Co^2 libre.

Les graphiques ci-joints sont construits à l'aide des



chiffres lus sur l'appareil de Van Slyke et correspondent aux volumes bruts de CO_2 sans correction de température, ni de pression atmosphérique. Ils démontrent l'hypercapnie du sang artériel. Il n'est

Hypercapnie artérielle
- Chien -



donc pas besoin, comme le font certains, d'invoquer la sécrétion des substances vaso-dilatatrices du type de l'acétylcholine ou de l'histamine pour expliquer

la vaso-dilatation généralisée dans le système artériocapillaire.

Les modifications observées apportent en plus une contribution à la solution d'une question encore très obscure, celle des modifications de la réserve alcaline par la médication carbonique.

DODEL et DE LAROCHE l'ont vue s'abaisser sous l'influence des injections hypodermiques, d'autres auteurs ont apporté des avis divergents. Il y a une question de doses, de mode de pénétration et d'autres contingences encore. Nous voyons la réserve alcaline (Co^2 des bicarbonates) rester fixe lorsqu'elle était primitivement normale et se refaire lorsqu'elle était abaissée. Nous savons que le bain expulse du chlore par voie rénale(MOUGEOT). On conçoit que la médication carbonique puisse amener le milieu sanguin à puiser des ions alcalins dans les liquides interstitiels.

CONCLUSIONS

1° Le spasme vasculaire constitue une crise que tout médecin est appelé à diagnostiquer et à traiter dans toutes les branches de la pratique et dans toutes ses spécialités. Il porte d'une façon élective sur les artérioles, siège aussi bien sur l'étage cérébral que sur les organes des sens et sur les membres. L'aire viscérale n'en est pas exempte et beaucoup de crises d'angine de poitrine le reconnaissent comme mécanisme pathogénique. Il y a un intérêt majeur à le combattre avec les armes les plus efficaces.

2° Les médicaments habituellement donnés comportent les nitrites, l'acétyl-choline, la vagotonine, l'yohimbine; il faut leur adjoindre le gaz carbonique qui exerce sur le tonus vasculaire un effet relâchant à point d'attaque myogène direct sans intervention des éléments nerveux.

3° La voie d'introduction du gaz carbonique n'est pas indifférente; l'inhalation, très précieuse pour combattre la syncope respiratoire d'ordre chirurgical est contre-indiquée dans le spasme vasculaire, car elle déclenche une excitation d'ordre asphyxique sur les centres nerveux vaso-constricteurs.

4° Les voies intra-péritonéales et intestinales au contraire se montrent efficaces; toutefois, comme il faut agir vite et que l'urgence ne permet pas d'assurer l'asepsie chirurgicale exigée par l'injection intra-péritonéale, on s'adressera de préférence à la soude intestinale, méthode toujours prête et très expéditive. On pourra rarement réaliser aussi rapidement la médication carbonique si l'on s'adresse à la méthode balnéaire, que l'on préférera dans les cas chroniques comme la claudication intermittente.

5° Ces diverses voies d'introduction assurent dans le sang artériel une surcharge suffisante en Co^2 libre et combiné pour exercer à coup sûr un effet vaso-dilatateur au niveau des artéριοles; nous avons pu démontrer l'hypercapnie du sang artériel par des mesures directes sur du sang prélevé dans les artères chez le chien et chez le lapin. Les méthodes indirectes, portant sur l'air alvéolaire et sur le Co^2 des urines, avaient déjà été récemment appliquées chez l'homme et donné des résultats très nettement positifs du même ordre de grandeur.

Vu : LE DOYEN :

G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTOT V. — Action physiologique du bain hydrocarbonique dans les troubles cardio-artériels, déductions thérapeutiques. *Progrès médical*, Paris, 14 mai 1927, n° 20, p. 747.
- BAILLANT P. — Le rôle du spasme artériel en pathologie oculaire. — *Bull. mém. Soc. Fr. Ophtalmologie*, vol. 47, 1934, p. 370 et *Progrès médical*, 18 mai 1935, p. 831.
- BOLDENWECK L. — Les spasmes vasculaires de l'oreille. *Progrès médical*, 18 mai 1935, p. 832.
- BARCROFT ET DIXON. — Action de Co^2 sur le cœur isolé. *J. of physiology*, 1907, vol. 35, p. 182.
- BOCK ET FIELD. — The carbon dioxide equilibrium in alveolar air and arterial blood. *J. of Biology Chemistry*, 1924, vol. 29, p. 353.
- BOHR. — Blutgase und respiratorischer Gaswechsel. Nagels Handbuch der physiologie des Menschen, 1891.
- BOUCKAERT J.-J. et JOURDAN R. — C. R. Soc. Biologie 1935, T. 120, p. 84, 88, 255, 257, 788 et 790.
- COW. — Action de Co^2 sur lambeaux coronaires. *J. of physiology*, 1911, Vol. 42, p. 125.

- DAUTREBANDE. — C. R. Soc. Biologie, 1926, Vol. 94.
- DOXIADÈS. — D. méd. woch LX, 15 mars 1919, p. 438.
- DUGGAU W.-F. — Le spasme vasculaire comme base de l'amblyopie tabagique et son traitement par le nitrite de soude. *Arch. Ophtalmology* XII, juin 1935, p. 1059.
- ETIENNE G. et LOUYOT P. — La vagotonine et son action thérapeutique cardio-vasculaire. *Paris Médical*, 12 mai 1934.
- FRANCK C. — Action de la vagotonine sur le système organo-végétatif. *Thèse, Nancy*, 1935.
- GALLWITZER, MEIER et BOHN. — Kl. woch., 10 mai 1930, p. 872.
- HALDANE. — *J. of physiology* 1921 et *Respiration* 1922.
- HAXTHAUSEN. — Sur les spasmes des artères de la peau. *Finska lack sallsk handl.* Vol 75, mai 1933, p. 421.
- HENNEQUIN L. et MERKLEN L. — Action de la vagotonine sur le cœur isolé de grenouille. C. R. Soc. Biol., 16 avril 1934, CXVI, p. 159.
- HOCHREIN M. et KELLER Ch.-J. — *Arch. exper. Path. u pharmack.*, 1931, Vol. 159, p. 312.
- IWAI. — *Pflügers Arch.*, 1921, vol. 202, p. 356.
- KNYPERS F.-C. — *Nederland Tydschr. v. geneesk*, 28 octobre 1933.
- KROGH. — *Scand. Arch. Physiol.*, 1910, Vol. XXIII, p. 163.
- LAERWEN. — Spasmes liés à une thrombo-phlébite aigue massive de la veine fémorale. *Ztbl. Chirurgie*, 21 juillet 1934, Vol. 61, p. 1681.

- LEARY I. - Coronary spasm as possible factor in producing sudden death. *Ann. Hearth J.*, vol. X, février 1935, p. 338.
- LE GOFF J.-M. — Le cobalt comme vaso-dilatateur. *C. R. Soc. Biologie*, T. 98, 1928, p. 171 et T. 101, 29 juin 1929, p. 797 et *Presse Méd.*, 10 février 1934.
- LEHMAN E.-P. — Sur 4 cas de spasmes vasculaires traumatiques. *Arch. Surg.*, XXIX, 1934, p. 92.
- LEMAIRE (A.). — La médication antispasmodique vasculaire. *Progrès médical*, 18 Mai 1935, p. 848.
- LERMOYER. — Le vertige qui fait entendre. *Presse médicale*, 1^{er} Janvier 1919.
- LIAN (C.) et BARRIEU (A.-R.). — Traitement de l'angine de poitrine et de la claudication intermittente par les injections sous-cutanées des gaz thermaux de Royat. *Paris médical*, 22 Octobre 1932, p. 332-334.
- LIAN (C.), BLONDEL (A.) et RACINE. — Traitement de l'angine de poitrine par les injections intra-veineuses iodées intensives et par les injections sous-cutanées d'acide carbonique. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, Paris, 13 Novembre 1931.
- LIAN (C.), BARRIEU (R.) et BRÉAUT. — La carbothérapie cardio-vasculaire par les voies sous-cutanée et respiratoire. *Journ. méd. français*. Octobre 1933.
- LIAN (C.), BARRIEU (R.), FACQUET, KOVATCHEFF et MÉNÉREL. — Etude expérimentale et clinique

- du CO² et des gaz thermaux de Royat par les voies sous-cutanée, intra-veineuse et respiratoire. *Ann. Soc. d'Hydrologie*. N^{os} 7 et 10, 1933-1934.
- LIAN (C.) et ABAZZA (A.). — Le rôle du spasme vasculaire dans l'angine de poitrine. *Progrès médical*, 18 Mai 1935, p. 838.
- LOEPER (M.) et LEMAIRE (A.). — Prolongation par l'yohimbine de l'action hypotensive de l'acétylcholine. C. R. Soc. Biologie, 5 Juillet 1930. T. CV. p. 259.
- LOEPER (M.), VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), LEMAIRE (A.) et CACHERA (R.). — Sur l'action hypotensive prolongée des dérivés de la choline chez le chien yohimbinisé. C. R. Soc. Biologie, 19 Juillet 1930.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). — Avantages et inconvénients des diverses voies d'administration thérapeutiques du gaz carbonique. *Presse médicale*, n^o 29, 12 Avril 1933, p. 377, et *Bull. Académie de médecine* 1933, T. 109, p. 598.
- LOEPER (M.). — Introduction à l'étude des spasmes artériels. *Progrès médical*, 18 Mai 1935, p. 817.
- LOUYOT. — *Revue médicale de l'Est*, 1^{er} Avril 1933, p. 258.
- LUTEMBACHER. — Les troubles fonctionnels du cœur. 1 vol., Masson 1928.
- MAGITOT et DESVIGNES. — *Bull. Soc. ophtalmologie*,

- Paris, Mars 1934, et C. R. Soc. Biologie 1934, T. CXVI, p. 302.
- MARCOU (J.). — Quelques données expérimentales sur la circulation coronarienne concernant la pathogénie et la thérapeutique de l'angine de poitrine. *Cliqul médical*, T. XV, n° 11, Novembre 1934.
- MARK (R.-E.). — Sur la genèse de la rétinite angio-spasmodique. *Zeitschr f. ges. experim. méd.*, 1934. Vol. 93, p. 576.
- MARKURELDER et STARLING. . . *J. of physiology*, 1913. Vol. 47, p. 275.
- MÉAN (H.). — Influence de divers agents et notamment de l'acide carbonique sur la tonicité des veines périphériques de l'homme. *Arch. internat. Physiol.* 1935, Vol. XL, p. 429.
- MICHAIL et VANCEA. — C. R. Soc. Biologie 1935, T. CXVIII, p. 469.
- MOUGEOT (A.). — Le bain carbo-gazeux. Son action physiologique et thérapeutique. *Thèse de Paris*. 1904-1905.
- MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). — Action physiologique du bain hydro-carbonique dans les troubles cardio-artériels. Conférence au V.E.M., Royat 1926, et *Progrès médical*, 14 Mai 1927.
- MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). — La courbe de résorption cutanée des gaz au cours des bains thermaux. 3 communications au XIV^e Congrès international d'hydrologie et de climatologie médicales de Toulouse. Octobre 1933.

- MOUGEOT (A.). — Les cœurs périphériques. 1 vol. Vigot frères, 1935.
- MOUGEOT (A.). — *Gazette médicale de France*, 1935, n° 7, suppl. p. 21.
- MOUGEOT (A.), AUBERTOT (V.) et SALLÉ (J.). — L'hypercapnie du sang artériel au cours de la médication carbonique. C. R. Soc. Biologie, 21 Décembre 1935, T. CXX, p. 12-17.
- PAL (de Vienne). — Die Gefasskrisen 1905.
- PARADE. — Sur l'irrigation du cœur et ses troubles. *Ergebu inn Medizin, u. Kinderheilkunde* 1933, Vol. 45, p. 337.
- PASTEUR, VALLÉRY-RADOT et HAMBURGER (J.). — Sur le spasme artériel cérébral comme substratum de la migraine. *Presse médicale*, 27 Octobre 1934, p. 1681.
- PETIT (P.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). — La cure balnéaire de Royat, 1 vol. 1935. J. de Bussac, Clermont-Ferrand.
- PORTMANN. — Les spasmes vasculaires en otologie. *Revue d'oto-neuro-ophtalmologie*, Avril 1928.
- RISER (M.). — Les spasmes vasculaires en neurologie. *Progrès médical*, 18 Mai 1935, p. 818.
- ROGER (H.) et SARRADOU. — Sur les formes cliniques du spasme de l'artère sylvienne, *Presse médicale*, 24 Janvier 1934 et 10 Février 1934.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERCKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. *Revue française de l'endocrinologie*. Décembre 1932, X, p. 429.

SARRADOU. — Thèse de Marseille, 1932.

SCHWENKENBECHER (A.). — Partial carbon dioxide baths in therapy of disturbances of peripheral circulation. *Balnécologie* I : 468-470. Octobre 1934.

THOMAS (André). — Spasme de l'artère radiale à la suite d'une lésion traumatique des nerfs médian et radial. *Presse médicale*, 6 Janvier 1934.

TILLÉ et HÉRY (J.). — Sur le spasme de l'artère centrale de la rétine. *Bull. Soc. Ophtalmologie*. Paris, Juin 1934, p. 290.

TILLÉ et KORESSIOS. — Arch. Inst. Prophylactique. VII, 1935, p. 1059.

TINEL et UNGAR. — C.R. Soc. Biologie, 1933, Vol. CXII, p. 758, 1284, 1286.

VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (J.) et CACHERA (R.). — Recherche expérimentale sur quelques esters de la choline. 1 vol. Masson, 1934.

